

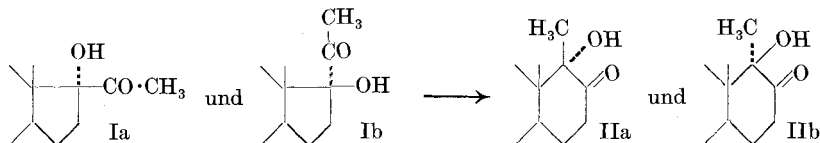
25. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.
58. Mitteilung¹⁾.

Über Umlagerungen von 17-Oxy-20-keto-steroiden in Polyhydrochrysen-Derivate. Acetylierungen in Gegenwart von Borfluorid

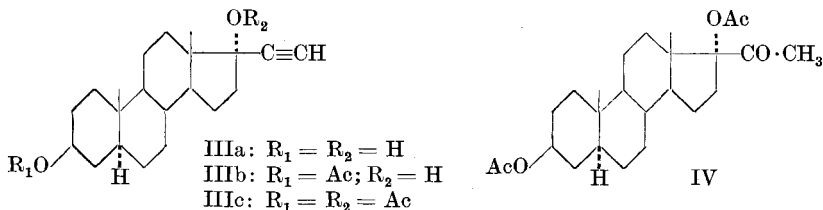
von C. W. Shoppee²⁾ und D. A. Prins.

(24. XII. 42.)

17-Oxy-20-keto-steroiden (Ia) und (Ib) werden leicht in Hydrochrysen-Derivate (IIa) und (IIb) umgelagert, so dass man bei Versuchen zu ihrer Herstellung oft die letzteren erhält.



Vor kurzem³⁾ teilten wir einige theoretische Überlegungen mit, aus denen sich die Faktoren ableiten lassen, die für diese Umlagerung massgebend sein sollten. Experimentell liess sich zeigen, dass die genannten Umlagerungen völlig verhindert werden können, wenn die der Theorie entsprechenden geeigneten Bedingungen eingehalten werden, was u. a. für die präparative Herstellung von Stoffen des Typus (Ia) und ihrer Derivate aus den Äthynylverbindungen (III) und (V) wichtig ist. Auch wenn diese Forderungen nur teilweise erfüllt sind, wie bei der von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein*⁴⁾ beschriebenen Hydratisierung von (IIIb) nach der Methode von *Nieuwland*, besitzt das Hauptprodukt (IV) noch das unveränderte Pregnanskelett³⁾.



Aus diesen Befunden wurde der Schluss gezogen, dass auch die von *Ruzicka* und *Meldahl*⁵⁾ sowie die von *Ruzicka, Goldberg* und

¹⁾ 57. Mitteilung vgl. C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv.* **26**, 185 (1943).

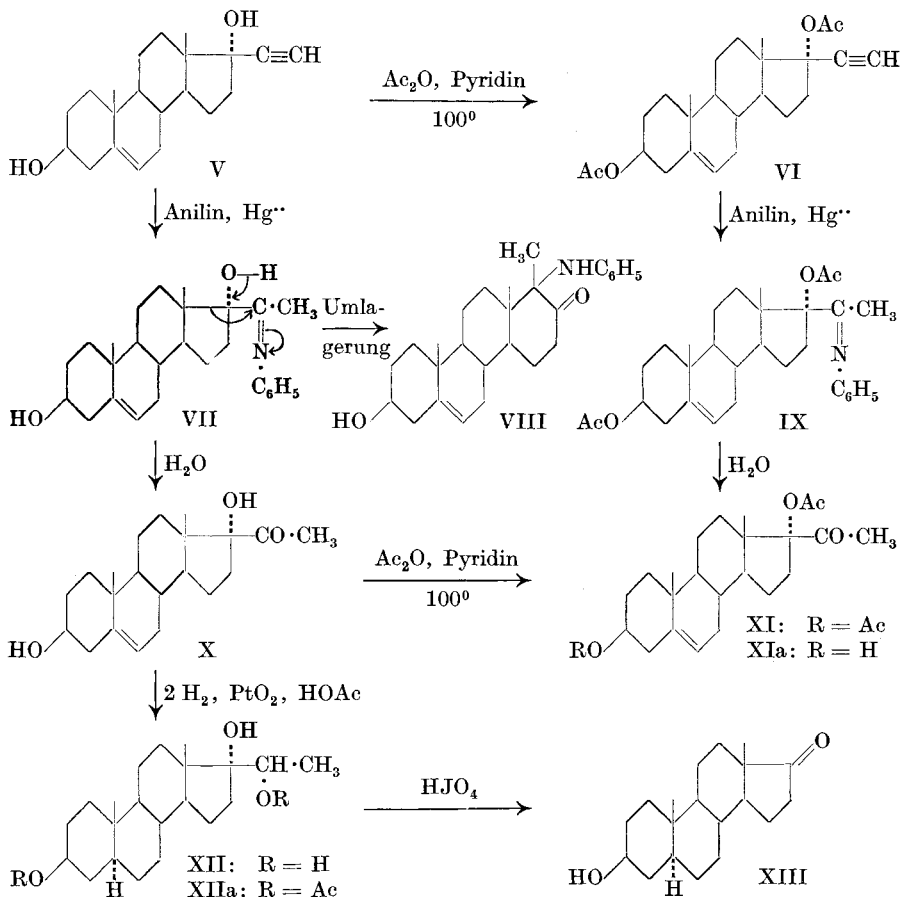
²⁾ Rockefeller Research Fellow at the University of Basle.

³⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv.* **26**, 185 (1943).

⁴⁾ L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, *Helv.* **22**, 626 (1939).

⁵⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

Hunziker¹⁾ beschriebenen Δ^5 -ungesättigten Stoffe (XI) und (XIa) das Pregnangerüst besitzen, denn (XI) lässt sich durch Hydrierung in (IV) überführen²⁾. Ein weiterer Beweis hierfür soll in dieser Mitteilung erbracht werden.



Hydratisiert man (V) nach der Methode von *Stavely*³⁾, so entsteht neben einer stickstoffhaltigen Verbindung der voraussichtlichen Formel (VIII) ein ungesättigtes Dioxyketon (X), dessen Struktur von *Stavely* durch Abbau zu *t*-Androsteron (XIII)³⁾ und *t*-Dehydroandrosteron⁴⁾ sichergestellt werden konnte. Das stickstoffhaltige Nebenprodukt wurde von *Stavely*⁴⁾ ursprünglich als Anil (VII) angesprochen. Da die Verbindung sich jedoch nicht zum Keton (X) hydrolysieren lässt, drückt er in einer späteren Mitteilung³⁾ die Ver-

¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, *Helv.* **22**, 707 (1939).

²⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

³⁾ H. E. Stavely, *Am. Soc.* **63**, 3127 (1941).

⁴⁾ H. E. Stavely, *Am. Soc.* **62**, 489 (1940).

mutung aus, dass es sich um ein Umlagerungsprodukt dieses Anils handeln könnte. Wie im experimentellen Teil dieser Arbeit gezeigt wird, liefert der Stoff, genau wie das gesättigte Analoge¹⁾, mit salpetriger Säure ein Nitrosamin, was dafür spricht, dass es sich um ein sekundäres Amin handelt, wie dies die Formel (VIII) verlangt. Zur Überführung von (X) in (XIII) hydrierte *Stavely* das Dioxyketon (X) zu einem Triol (XII) und baute dieses mit Perjodsäure zu (XIII) ab. Betrachtet man jedoch seine experimentellen Befunde genauer, so zeigt sich ein gewisser Widerspruch. Bei der erwähnten Hydrierung von (X) können theoretisch zwei stereoisomere Triole entstehen, die sich durch die räumliche Lage der Hydroxylgruppe in 20-Stellung voneinander unterscheiden und die beide bekannt sind²⁾³⁾. *Stavely* erhielt bei der in Alkohol durchgeführten Hydrierung ein Triol vom Smp. 215^o, das durch ein bei 166—171^o schmelzendes Diacetat charakterisiert wurde. Da das bekannte 3(β),17(α),20(α)-Trioxy-allo-pregnan vom Smp. 212^o ein Diacetat vom Smp. 135^o liefert⁴⁾ und das ebenfalls bekannte 3(β),17(α),20(β)-Trioxy-allo-pregnan vom Smp. 234^o ein solches vom Smp. 202^o ⁵⁾, so steht sein Befund mit den Erwartungen in Widerspruch. Obwohl dies für den Konstitutionsbeweis keine entscheidende Rolle spielt, da bei der Oxydation von (XII) zu (XIII) das Asymmetriezentrum an C₂₀ zerstört wird, haben wir zwecks Abklärung dieses Widerspruchs die Hydrierung von (X) wiederholt, dabei aber in Eisessig gearbeitet. Wir erhielten so das bekannte 3(β),17(α),20(β)-Trioxy-allo-pregnan (XII), das durch sein bei 202^o schmelzendes Diacetat (XIIa) charakterisiert wurde und dessen Konstitution früher ⁵⁾ bewiesen wurde. Das in 20-Stellung isomere Diacetat vom Smp. 135^o wurde nicht aufgefunden. Das von *Stavely* bereitete Triol dürfte wahrscheinlich ein Gemisch darstellen.

Durch energische Acetylierung von (X) mit Acetanhydrid in Pyridin bei 100^o entstand das Diacetat (XI), das identisch war mit dem nach dem *Nieuwland*'schen Verfahren aus (V) sowie aus (VI) hergestellten Präparat⁶⁾. Das gleiche Diacetat (XI) entstand, wie wir fanden, in guter Ausbeute (70%) und ohne Nebenprodukte bei der Hydratisierung von (VI) über das Anil (IX) nach der Methode von *Stavely*. Dies steht in Einklang mit der früher entwickelten Theorie⁷⁾. Aus diesen experimentellen Befunden folgt, dass die von *Ruzicka* und *Meldahl* (XI)⁶⁾ sowie die von *Ruzicka*, *Goldberg*

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 185 (1943).

²⁾ H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein, Helv. **23**, 170 (1940).

³⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

⁴⁾ H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein, Helv. **23**, 170 (1940).

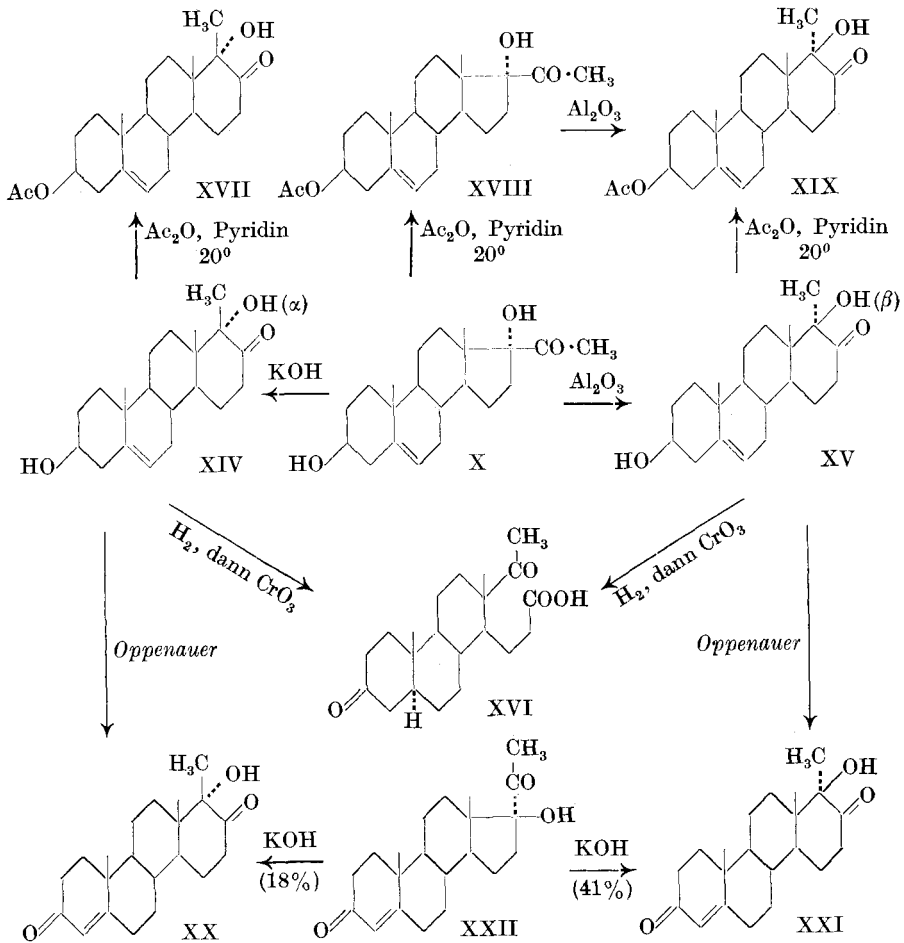
⁵⁾ D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

⁶⁾ L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

⁷⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. **26**, 185 (1943).

und *Hunziker* (XI) und (XIa)¹⁾ beschriebenen Produkte das Pregnanskelett besitzen. Ein direkter Beweis ist nicht möglich, da sich die 17-ständige Acetylgruppe in (XI, XIa) nicht ohne Umlagerung verseifen und die Ketogruppe bei den 17-Acetatn nicht hydrieren lässt²⁾.

Ferner wurden die Umlagerungsprodukte untersucht, die aus (X) unter dem katalytischen Einfluss von Säuren und Basen entstehen, wobei besonders nach Anhaltspunkten bezüglich der Konfiguration am C-Atom Nr. 17a gesucht wurde. Es sei vorweggenommen, dass die Hydroxylgruppe an C_{17a} in (XIV) als (α)-ständig, diejenige in (XV) als (β)-ständig bezeichnet wird. Die Gründe, die uns zu dieser Nomenklatur führten, werden am Schluss dieser Mitteilung angeführt.



¹⁾ L. Ruzicka, M. W. Goldberg, F. Hunziker, *Helv.* **22**, 707 (1939).

²⁾ Vgl. hierzu auch C. W. Shoppee, *D. A. Prins*, loc. cit.

Filtriert man (X) über Aluminiumoxyd, so erhält man, wie *Stavelly* fand¹⁾, das umgelagerte Dioxyketon (XV). Arbeitet man rasch und in gut getrockneten Lösungsmitteln, so erfolgt, wie wir fanden, die Umlagerung nicht quantitativ; bis zu 50% an (X) werden zurück-erhalten. Lässt man jedoch die Substanz (X), nachdem sie auf die Säule gebracht wurde, längere Zeit stehen und verwendet man ungetrocknete Lösungsmittel, so wird sie weitgehend zu (XV) umgelagert. Dieses Dioxyketon wurde weiter als Monoacetat (XIX) charakterisiert. Dasselbe Acetat erhält man, wenn man das Acetat (XVIII), das sich aus (X) durch Acetylierung bei Zimmertemperatur gewinnen lässt, über Aluminiumoxyd filtriert.

Verwendet man zur Umlagerung von (X) methylalkoholische Kalilauge¹⁾, so wird das schon von *Ruzicka* und *Meldahl* beschriebene Dioxyketon (XIV)²⁾ erhalten, das sich von (XV) lediglich durch die Konfiguration an C_{17a} unterscheidet, denn (XIV) und (XV) können zur gleichen Diketosaure (XVI)³⁾ abgebaut werden¹⁾. Wir haben auch (XIV) als Acetat (XVII) charakterisiert. Dieses Acetat ist identisch mit dem von *Hegner* und *Reichstein* beschriebenen Nebenprodukt (Smp. 276°) der Synthese von 3(β),17(β)-Dioxy-pregnen-(5)-on-(20)⁴⁾.

Substanz (XIV) liefert bei der Oxydation nach *Oppenauer* das bekannte, zuerst als 17-Oxy-progesteron beschriebene α , β -unge-sättigte Diketon (XX)⁵⁾, dessen wirkliche Konstitution von *Ruzicka* und *Meldahl* erkannt wurde⁶⁾. (XX) wurde von *von Euw* und *Reichstein* auch aus 17(β)-Oxy-progesteron (XXII) durch Erwärmen mit methylalkoholischer Kalilauge erhalten⁷⁾. Die Ausbeute war aber gering (18%) und zur Hauptsache (41%) bildete sich das andere bei dieser Umlagerung zu erwartende⁸⁾ Raumisomere (XXI)⁷⁾⁹⁾. Das gleiche Diketon (XXI) entsteht auch bei der *Oppenauer*-Oxydation aus (XV)¹⁰⁾. Die Identität der beiden Produkte wurde durch eine Mischprobe sichergestellt.

Es ist bemerkenswert, dass aus (XXII) zur Hauptsache der Stoff mit (β)-Konfiguration an C_{17a} gebildet wird, während aus (X)

¹⁾ *H. E. Stavelly*, Am. Soc. **63**, 3127 (1940).

²⁾ *L. Ruzicka*, *H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 1760 (1938).

³⁾ *L. Ruzicka*, *K. Gätzi*, *T. Reichstein*, Helv. **22**, 626 (1939).

⁴⁾ *P. Hegner*, *T. Reichstein*, Helv. **24**, 840, 841 (1941).

⁵⁾ *L. Ruzicka*, *H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 1760 (1938).

⁶⁾ *L. Ruzicka*, *H. F. Meldahl*, Helv. **23**, 364 (1940).

⁷⁾ *J. von Euw*, *T. Reichstein*, Helv. **24**, 879 (1941).

⁸⁾ *C. W. Shoppee*, *D. A. Prins*, Helv. **26**, 185 (1943).

⁹⁾ Das Oxy-diketon (XXI) (Smp. 178–180°; $[\alpha]_D^{17} = +62^\circ$) ist nach Mischprobe nicht identisch mit dem von *Prins* und *Reichstein*, Helv. **24**, 953 (1941) beschriebenen Produkt (Smp. 172–174°; $[\alpha]_D^{13} = +61^\circ$), das durch Einwirkung von Diazomethan auf 17(α)-Oxy-17-formyl-androsten-(4)-on-(3) und anschließende chromatographische Trennung des Reaktionsgemisches erhalten wurde.

¹⁰⁾ *H. E. Stavelly*, Am. Soc. **63**, 3127 (1940).

derjenige mit (α)-Konfiguration hervorgeht, wird doch in beiden Fällen die Umlagerung (X) \rightarrow (XIV) und (XXII) \rightarrow (XXI) in gleicher Weise durch Hydroxyl- und Methoxylionen katalysiert. Weiter ist zu beachten, dass die Vertreter der 17(α)-Oxy-Reihe von Aluminiumoxyd umgelagert werden, während die der 17(β)-Oxy-Reihe von diesem Reagens im wesentlichen nicht angegriffen werden¹). Es ist bekannt, dass die zur Chromatographie verwendeten Aluminiumoxyd-Präparate noch Wasser enthalten und schwach basisch reagieren. Ob der Gehalt an Alkali oder mehr die physikalische Natur der Oberfläche des verwendeten Aluminiumoxyds für die Umlagerung massgebend sind, entzieht sich vorläufig der Kenntnis. Ebenso ist es unbekannt, welche Faktoren die räumliche Anordnung der Substituenten an dem neugebildeten Asymmetriezentrum in C_{17a} kontrollieren.

Anschliessend seien noch einige Versuche erwähnt, die sich mit der Acetylierung der schwer veresterbaren tert. Hydroxylgruppen in Steroiden und Polyhydrochrysen-Derivaten befassen.

Es ist bekannt, dass die 17-ständige Hydroxylgruppe in einigen 17(α)-Oxy-pregnan-Derivaten durch Kochen mit Acetanhydrid in Pyridin verestert werden kann²). Die in 17a-Stellung haftende tert. Hydroxylgruppe in Polyhydrochrysen-Derivaten (z. B. XIV) dagegen ist unter diesen Bedingungen gegen Veresterung weitgehend resistent. So konnten *Ruzicka* und *Meldahl*³) aus (XIV) unter drastischen Bedingungen nur das Monoacetat (XVII) erhalten, und *Ruzicka*, *Gätzi* und *Reichstein* erhielten aus dem gesättigten Analogen von (XIV) ebenfalls nur das 3-Monoacetat⁴). Es war daher auffallend, als gefunden wurde, dass bei dem *Nieuwland*'schen Verfahren, gleichgültig ob man von den freien 3,17-Dioxy-äthynyl-Verbindungen (IIIa) und (V), ihren 3-Monoacetaten (IIIb) oder 3,17-Diacetaten (IIIc) und (VI) ausgeht, schon bei Zimmertemperatur immer Diacetoxyketone gebildet wurden³)⁴), wobei die Diacetate (IV) und (XI) als Hauptprodukte entstanden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass das von *Nieuwland* und Mitarbeitern verwendete Gemisch (Borfluorid, Acetanhydrid, Eisessig und Quecksilber(II)-oxyd) zu zwei Reaktionsfolgen Anlass gibt, nämlich:

1. Hydratisierung der dreifachen Bindung, wobei die durchlaufenen Zwischenstufen noch unbekannt sind⁵), wofür aber das Hg⁺⁺-Ion unerlässlich ist, und

¹) Vgl. die chromatographische Reinigung der Substanzen C, D, M und V [Helv. **25**, 988 (1942)]; L [Helv. **21**, 1497 (1938)]; P [Helv. **21**, 1185 (1938)]; S [Helv. **21**, 1197 (1938)].

²) Vgl. z. B. die Bereitung der Diacetate (IIIc) und (VI) [*L. Ruzicka, K. Hofmann*, Helv. **20**, 1280 (1937)]; die Acetylierung des 17-Vinyltestosterons [*D. A. Prins, T. Reichstein*, Helv. **25**, 300 (1942)].

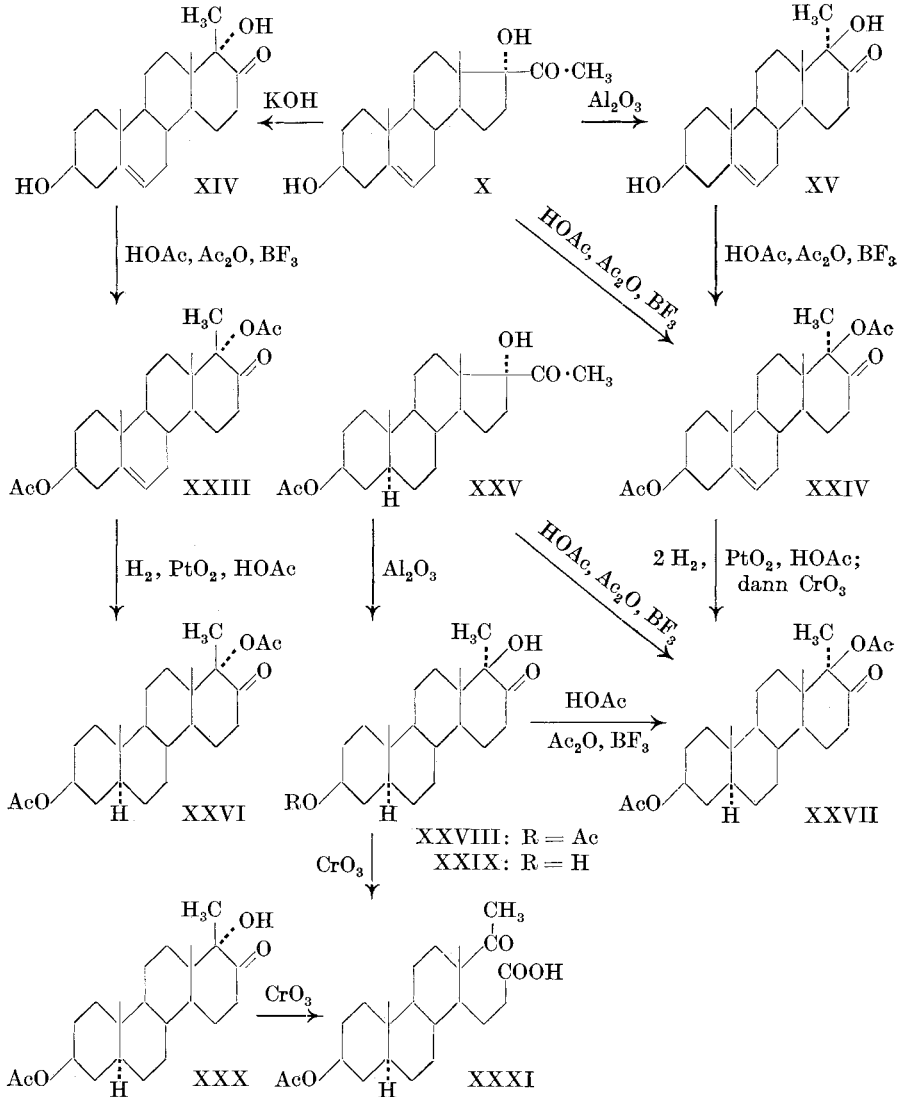
³) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl*, Helv. **21**, 1760 (1938).

⁴) *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein*, Helv. **22**, 626 (1939).

⁵) Vgl. *G. F. Henmion, R. R. Vogt, J. A. Nieuwland*, J. Org. Chem. **1**, 159 (1936).

2) Acetylierung der noch frei vorliegenden Hydroxylgruppen, die auch ohne Hg⁺⁺-Ionen erfolgt.

Wir haben das *Newland'sche* Gemisch mit und ohne Zusatz von Quecksilber(II)-oxyd benutzt und fanden, dass es ein sehr starkes Acetylierungsmittel ist.



So konnte aus (XIV) durch Acetylierung mit Acetanhydrid und Borfluorid in Eisessig das Diacetat (XXIII) in 40-proz. Ausbeute erhalten werden. Ebenso entstand aus (XV) das Diacetat (XXIV), wobei die Ausbeute 70% betrug. Die Anwendung dieses Acety-

lierungsverfahrens auf (X) führte zu dem Befund, dass aus diesem Dioxyketon fast quantitativ das Diacetat (XXIV) entstand. Es tritt unter den Versuchsbedingungen also eine Umlagerung ein, wobei es von Interesse ist, dass in diesem Fall (saures Milieu) das an C_{17a} entstehende Hydroxyl gleich konfiguriert ist wie dasjenige, welches aus (X) bei der Behandlung mit Aluminiumoxyd resultiert. Durch Reduktion von (XXIV) mit Platin in Eisessig und Oxydation des entstandenen Trioldiacetates mit Chromsäure wurde das Diacetoxyketon (XXVII) erhalten, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein* beschriebenen „Diacetat IXa“¹⁾ identisch ist. Auch die spez. Drehungen der beiden Präparate stimmten innerhalb der Fehlergrenze überein. Das gleiche Diacetat (XXVII) konnte auch aus 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan-on-(20) (XXV)²⁾ durch Acetylierung unter Zugabe von Borfluorid erhalten werden. Weiter entstand es, wenn man das Monoacetat (XXVIII), welches aus (XXV) durch Umlagerung mit Aluminiumoxyd bereitet wurde, in Anwesenheit von Borfluorid acetylierte. Das Acetat (XXVIII) ist mit dem von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein* beschriebenen „Diacetat XIa“¹⁾ identisch, wie aus dem Vergleich der Schmelzpunkte und der spez. Drehungen hervorgeht; die Mischprobe gab keine Erniedrigung. Die von den genannten Autoren für ihr „Diacetat XIa“ angegebene Analyse stimmt nämlich auch auf ein Monoacetat-Halbhydrat C₂₃H₃₆O₄ · ½ H₂O (Ber. C 71,63 H 9,67%; Gef. C 71,45 H 9,68%)³⁾. Als weiterer Beweis für die Konstitution von (XXVIII) kann die Bildung der Ketosäure (XXXI) gelten, die bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht. Diese Ketosäure wurde bereits früher¹⁾ aus dem „Monoacetat XIb“ (XXX)¹⁾, das sich von (XXVIII) nur in der Konfiguration an C_{17a} unterscheidet, durch Oxydation mit Chromsäure erhalten. Es ist auffallend, dass die Oxydation von „Monoacetat XIb“ (XXX) glatt und vollständig verläuft, während (XXVIII) bei Zimmertemperatur kaum angegriffen wird und auch bei 35° gegen Chromsäure noch weitgehend resistent ist. Immerhin konnte aus den erhaltenen sauren Oxydationsprodukten das Acetat der Ketosäure (XXXI) in Form des Methylesters abgetrennt werden, dessen Identität mit dem Methylester der „Säure XVb“¹⁾ durch Mischprobe sichergestellt wurde.

¹⁾ *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).*

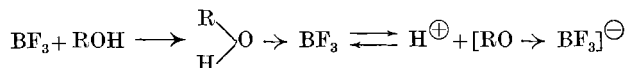
²⁾ *C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 185 (1943).*

³⁾ Das Acetat ist, sofern es nicht sublimiert wurde, offenbar schwer ganz von Kry stallwasser zu befreien und es ist daher auch schwierig, bei der Verbrennung richtige Resultate zu erhalten. (Vgl. auch experimenteller Teil.) Das Halbhydrat besitzt hier vielleicht auch ein Doppelschichtengitter⁴⁾, in dem die 17a-Hydroxylgruppen einer Schicht denjenigen der anderen zugekehrt und durch eine Molekel Wasser vermittelt Wasserstoffbindungen miteinander verbunden sind.

⁴⁾ *M. L. Huggins, Ann. Rev. Biochem. XI, 27, insbesondere S. 40 (1942).*

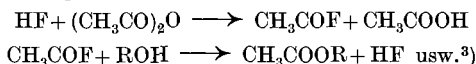
Das Δ^5 -ungesättigte Diacetoxyketon (XXIII) wurde ebenfalls hydriert, wobei nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wurde und direkt das gesättigte Diacetoxyketon (XXVI) entstand. Anscheinend ist die Ketogruppe in (XXIII) ziemlich stark „gehindert“.

Was den Mechanismus der Acetylierung mittelst Borfluorid anbelangt, so haben die Untersuchungen von *Nieuwland* und Mitarbeitern¹⁾ es wahrscheinlich gemacht, dass diese über die Zwischenstufe einer komplexen Alkyloxy-fluorborsäure stattfindet. Das Borfluorid, das in Form seines Komplexes $(C_2H_5)_2O \rightarrow BF_3$ zugegeben wird, würde im Reaktionsgemisch unter Austausch von Äther gegen den Alkohol folgende Verbindung liefern:



Der entstehende Komplex ist eine starke Säure²⁾ und könnte infolgedessen die Veresterung katalysieren, wobei zu beachten wäre, dass in diesem Fall der Steroidalkohol ($R = \text{Steroidrest}$) den Katalysator für seine eigene Veresterung liefern würde.

Allerdings scheint es auch nicht ausgeschlossen, dass durch Spuren von Feuchtigkeit eine Kettenreaktion eingeleitet würde:



wobei die Veresterung durch das gebildete Acetylfluorid erfolgen würde. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass Acetylchlorid in Pyridinlösung mit (X) einheitlich unter Bildung des 3-Monoacetats (XVIII) reagiert, wobei die Hydroxylgruppe in 17-Stellung vollständig unangegriffen bleibt. In Eisessiglösung dagegen reagiert (X) mit Acetylchlorid unter Bildung eines Stoffgemisches⁴⁾, woraus sich u. a. das Diacetat (XXIV) isolieren liess. Die Bildung dieses unter Umlagerung entstandenen *Di*-acetats zeigt, dass die an C_{17a} haftende tert. (β)-ständige Hydroxylgruppe durch Acetylchlorid in saurem Medium bei Zimmertemperatur verestert wird. Das Diacetat (XI) wurde bei dieser Reaktion nicht aufgefunden, wodurch die Annahme berechtigt erscheint, dass (X) von Acetylchlorid zuerst in 3-Stellung acetyliert wird, worauf das gebildete Acetat (XVIII) unter Einfluss der gleichzeitig entstehenden Salzsäure zu (XIX) umgelagert und dieses zu (XXIV) weiter acetyliert wird.

1) *J. A. Nieuwland* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **52**, 1018 (1930); **53**, 3835 (1931); **54**, 2017 (1932); **55**, 2857 (1933).

2) *J. A. Nieuwland, R. R. Vogt, W. L. Foohey*, *Am. Soc.* **52**, 1018 (1930).

3) Während BF_3 rasch und vollständig hydrolysiert wird, tritt Alkoholyse unter Bildung von HF erst bei höheren Temperaturen ein; vgl. *V. Gassel*, *Ann. Chim. Phys.* [7] **3**, 5 (1894). Bei Zimmertemperatur reagiert BF_3 mit Alkoholen unter Bildung von Alkyloxy-fluorborsäuren; vgl. *H. Bowlus, J. A. Nieuwland*, *Am. Soc.* **53**, 3835 (1931).

4) Auf diese Reaktion kommen wir in einer folgenden Mitteilung zurück.

Die Tatsache, dass (X) bei der Acetylierung in Gegenwart von Borfluorid eine Umlagerung erleidet, beweist, dass in den Äthynyl-Derivaten, die der *Nieuwland*'schen Hydratisierung unterworfen werden, eine weitgehende Veresterung der 17-ständigen Hydroxylgruppe erfolgt, bevor die Hydratisierung der dreifachen Bindung stattfindet, oder anders formuliert: dass die Reaktionsgeschwindigkeit der Veresterung grösser ist als die der Anlagerung. Wie früher¹⁾ erklärt wurde, sollte bei α -Ketolen (Ia, Ib), solange die Hydroxylgruppe blockiert ist, eine Umlagerung nicht eintreten, während bei solchen, die eine freie Hydroxylgruppe an C₁₇ besitzen, die durch Säuren oder Basen katalysierte Umlagerung fast immer quantitativ und rasch erfolgt. Dass aus den genannten Äthynyl-Derivaten unter den *Nieuwland*'schen Bedingungen überhaupt Diacetoxyketone der Pregnanreihe erhalten werden können, ist also gerade dem Umstand zu verdanken, dass die 17-ständige Hydroxylgruppe verestert wird, bevor die Acetylengruppe zur Methylketongruppe umgeformt wird. Die Richtigkeit dieser Annahme wird durch den früheren Befund von *Ruzicka*, *Gützi* und *Reichstein*²⁾ gestützt, die neben ihrem „Diacetat IXb“, das mit (IV) identisch ist¹⁾, ein mit dieser Substanz isomeres „Diacetat IXa“ isolierten, das mit dem von uns bereiteten Diacetoxyketon (XXVII) identisch ist. Nach Angaben der eben genannten Autoren erhielten sie ausgehend von (IIIb) nach dem Verfahren von *Nieuwland* die Diacetate (IV) und (XXVII) in dem ungefähren Mengenverhältnis 3 : 1. Dies würde im Lichte des eben Besprochenen darauf hindeuten, dass bei der *Nieuwland*'schen Reaktion die Geschwindigkeit der Veresterung etwa dreimal so gross ist als die der Anlagerung.

Um eine vorläufige Zuordnung der zwei stereoisomeren Reihen von Polyhydrochrysen-Derivaten zu bestimmten Raumformeln zu treffen, nehmen wir an, dass von den raumisomeren Diacetaten (XXIII) und (XXIV), sowie (XXVI) und (XXVII) jeweils dasjenige schwerer verseifbar sein wird, dessen 17a-ständige Acetoxy-Gruppe sich in *cis*-Stellung zur Methylgruppe an C₁₃ befindet. Es wird also vorausgesetzt, dass diese Methylgruppe die benachbarte Acetoxy-Gruppe stärker „abschirmt“ als die Methylengruppe Nr. 12. Es wurde daher eine orientierende Bestimmung der Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Diacetate (XXIII) und (XXIV) mit ca. 0,05-n. methylalkoholischer Kalilauge bei 70° durchgeführt. Die Resultate sind aus den folgenden Kurven in Figur 1 ersichtlich:

Obwohl nur wenige Punkte bestimmt werden konnten, da nur relativ geringe Mengen der beiden Diacetate zur Verfügung standen und die Messung keinen Anspruch auf Präzision erhebt, geht aus den Kurven eindeutig hervor, dass die 17a-ständige Acetoxygruppe

¹⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, *Helv.* **26**, 185 (1943).

²⁾ L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, *Helv.* **22**, 626 (1939).

in (XXIII) wesentlich rascher verseift wird als diejenige in (XXIV). Dabei wurde durch präparative Isolierung der beiden Verseifungsprodukte insbesondere noch festgestellt, dass beim Kochen der beiden Diacetate mit Alkali wirklich die beiden zugrundeliegenden Dioxy-ketone erhalten werden, dass also auch wirklich die Verseifungsgeschwindigkeit und nicht irgend eine Nebenreaktion gemessen wurde.

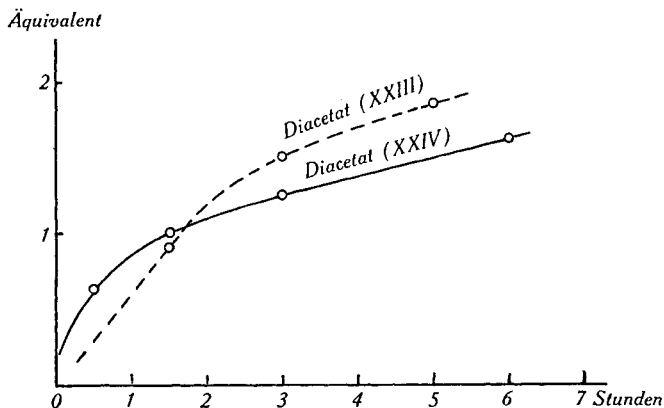
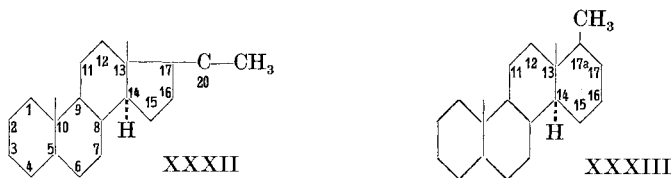


Fig. 1.



C-Atom Nr. 20 in (XXXII) wird in (XXXIII) zum C-Atom Nr. 17a.

Aus den oben genannten Gründen wurde daher die Zuordnung der beiden Reihen von Raumisomeren in der in den Formeln zum Ausdruck gebrachten Weise vorgenommen. Für das leichter verseifbare Diacetat (XXIII) wird also angenommen, dass die 17a-ständige Acetoxygruppe sich hinter der Tafelenebene befindet, was durch punktierten Valenzstrich angedeutet ist. Entsprechend dem Nomenklaturvorschlag von *Fieser*¹⁾ wird dieser Stoff daher als 3(β),17a(α)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17) bezeichnet. Das Isomere (XXIV), in dem die 17a-ständige Acetoxy-Gruppe dementsprechend als vor der Tafelenebene liegend angenommen und mit einem ausgezogenen Valenzstrich geschrieben wird, bezeichnen wir somit als 3(β),17a(β)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17). Bei dieser Formulierung wird vorausgesetzt, dass die an C₁₃

¹⁾ L. F. *Fieser*, „The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene“, New York (1937), S. 398—400.

haftende Methylgruppe in den durch Umlagerung aus Sterinen (vgl. XXXII) erhältlichen Polyhydrochrysen-Derivaten (vgl. XXXIII) dieselbe räumliche Lage einnimmt wie in den Sterinen selbst, wo sie sich in den üblichen Projektionsformeln vor der Tafelenebene befindet¹⁾. Dass bei der Umlagerung von (X) in (XIV) und (XV) aus theoretischen Gründen ein Konfigurationswechsel an C₁₃ äusserst unwahrscheinlich ist, wurde bereits früher dargelegt²⁾. Neuerdings ist von *Goldberg* und *Studer*³⁾ bewiesen worden, dass die aus 17-Oxy-20-amino-Steroiden bei der Semipinakolin-Desaminierung erhaltenen D-Homo-Steroide an C₁₃ dieselbe Konfiguration besitzen wie die Sterine. Da der Mechanismus der Semipinakolin-Desaminierung²⁾ von Oxyaminen aber derselbe ist wie derjenige der Umlagerung von 17-Oxy-20-keto-Steroiden mit Basen und Säuren, so stellt dies eine wesentliche Stütze dafür dar, dass auch in den Stoffen (XIV) und (XV) die Konfiguration an C₁₃ dieselbe ist wie in den Sterinen.

Es sei noch erwähnt, dass im Modell die Unterschiede in der „sterischen Hinderung“ der tert. Hydroxylgruppen an C_{17a} deutlicher hervortreten, wenn der 6-Ring D Sesselform besitzt als wenn er Wannenform aufweist.

Wir danken Herrn Professor Dr. T. Reichstein für sein stetes Interesse sowie der *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel* für die Überlassung von grösseren Mengen Ausgangsmaterial.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$
3(β), 17(α)-Dioxy-pregnen-(5)-on-(20) (X) aus (V) nach *Stavely*^{4) 5)}.

Dioxyketon (X). 750 mg 3(β), 17(α)-Dioxy-pregnen-(5)-in-(20) (V)⁶⁾ wurden unter genauer Einhaltung der von *Stavely*⁵⁾ angegebenen Bedingungen hydratisiert⁷⁾. Das erhaltene Rohprodukt, ein Gemisch von (X) und dem aus dem intermediär gebildeten 20-Anil (VII) hervorgegangenen stickstoffhaltigen Umlagerungsprodukt (VIII)^{4) 7)}, wurde aus Benzol umkrystallisiert, wobei 300 mg Dioxyketon (X) vom Smp. 176—179^o abgeschieden werden konnten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -60^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 1,05$ in Chloroform).

10,5 \pm 0,2 mg Substanz zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{21} = -0,63^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Acetat (XVIII)⁸⁾ aus (X). 40 mg des Dioxyketons (X) wurden in der üblichen Weise mit Acetanhydrid in Pyridinlösung bei

¹⁾ K. Dimroth, H. Jonsson, B. 74, 520 (1941). Vgl. ältere Literatur ebenda.

²⁾ C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 185 (1943).

³⁾ M. W. Goldberg, S. Studer, Helv. 25, 1553 (1942).

⁴⁾ H. F. Stavely, Am. Soc. 62, 489 (1940).

⁵⁾ H. E. Stavely, Am. Soc. 63, 3127 (1941).

⁶⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 20, 1280 (1937).

⁷⁾ Vgl. auch C. W. Shoppee, D. A. Prins, Helv. 26, 185 (1943).

⁸⁾ H. E. Stavely, Am. Soc. 62, 489 (1940).

Zimmertemperatur acetyliert. Das entstehende Acetat ist sehr wenig löslich und krystallisiert teilweise schon aus dem Acetylierungsgemisch aus. Nach dem Neutralwaschen wurde es aus Chloroform-Pentan umkrystallisiert, wobei es in flachen hexagonalen Platten vom Smp. 187—188° erhalten wurde. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -61,3^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,408$ in Chloroform).

4,077 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,25 \pm 0,02^{\circ}$

Das stickstoffhaltige Nebenprodukt: 3(β)-Oxy-17a-anilido-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17) (VIII). Die Mutterlaugen des Oxyketons (X) wurden aus Methanol umkrystallisiert, wobei eine reichliche Menge des stickstoffhaltigen Produktes in Form von Blättchen erhalten wurde, die bei 150° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -186,6^{\circ} \pm 7^{\circ}$ ($c = 1,11$ in Chloroform).

11,1 \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -2,07 \pm 0,04^{\circ}$

Dieses Produkt ist offenbar identisch mit dem von *Stavelly*¹⁾ sowie mit dem von *Goldberg* und *Aeschbacher*²⁾ beschriebenen „Anil“.

3(β)-Acetoxy-17a-anilido-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17)¹⁾. 25 mg der Blättchen vom Smp. 150° wurden mit 0,4 cm³ Acetanhydrid in 0,5 cm³ Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Acetat krystallisierte aus Äther-Pentan in flachen Prismen mit zugespitzten Enden, die bei 236—238° schmolzen.

Nitroso-Derivat des 3(β)-Oxy-17a-anilido-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-ons-(17). Zur Charakterisierung der sekundären Aminogruppe wurde das „Anil“ in 60-proz. Essigsäure unter Zugabe von wenig 2-n. Salzsäure gelöst und mit Natriumnitritlösung vermischt. Das Nitroso-Derivat fiel sofort aus, wurde abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert, wobei Nadeln erhalten wurden, die bei 140° schmolzen und teilweise wieder zu Prismen erstarrten, die definitiv bei 170—174° (Zers.) schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,790 mg Subst. gaben 10,090 mg CO₂ und 2,800 mg H₂O

4,297 mg Subst. gaben 0,219 cm³ N₂ (17°, 729 mm)

C₂₇H₃₆O₃N₂ (436,58) Ber. C 74,26 H 8,31 N 6,42%

C₂₇H₃₆O₃N₂·CH₃OH (468,62) Ber. „ 71,76 „ 8,60 „ 5,98%

C₂₇H₃₆O₃N₂·½ H₂O (445,59) Ber. „ 72,77 „ 8,37 „ 6,29%

Gef. „ 72,65 „ 8,27 „ 5,75%

Aus dem N-Wert ist eindeutig ersichtlich, dass ein zweites N-Atom eingetreten ist, doch enthielt die Substanz offenbar noch Krystall-Lösungsmittel.

¹⁾ *H. E. Stavelly*, Am. Soc. **62**, 489 (1941).

²⁾ *M. W. Goldberg*, *R. Aeschbacher*, Helv. **22**, 1188 (1939).

Auch das 3-Acetat der Anilido-Verbindung (VIII) lieferte ein Nitrosoderivat, wodurch bewiesen ist, dass die sekundäre Amino-gruppe in der Kälte nicht acetyliert wird.

3(β), 17(α)-Diacetoxy-pregnen-(5)-on-(20) (XI)¹) aus (X).

70 mg Dioxyketon (X) wurden mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid und 1,5 cm³ Pyridin während 2 Stunden auf 120° erwärmt. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene rohe Acetatgemisch wurde über 2,3 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert, die Eluate betragen 10 cm³. Mit Benzol-Pentan-Gemischen (1 : 4 und 1 : 2) wurden 30 mg Öl erhalten, das nach Krystallisation aus Aceton-Hexan 25 mg hexagonale Plättchen vom Smp. 193—195° lieferte. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{22} = -55,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,109$ in Dioxan).

11,082 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,62 \pm 0,02^{\circ}$

Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem früher²) beobachteten Wert. Die Mischprobe mit authentischem, nach der Borfluoridmethode bereitetem Diacetat (XI) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

Mit Benzol-Pentan-Gemischen (1 : 1) konnten noch 16 mg einer weiteren Substanz von der Säule abgelöst werden, die aus Äther-Pentan in zu Büscheln vereinigten Prismen krystallisierten und den Smp. 177—178° zeigte. Die spez. Drehung dieses Acetates betrug: $[\alpha]_D^{18} = -79^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,520$ in Chloroform).

15,190 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,20 \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem Acetat (XIX) gab kein befriedigendes Resultat (Smp. 170—176°). Auch die spez. Drehung weicht etwas von der für (XIX) gefundenen ab. Trotzdem dürfte dieses Nebenprodukt mit (XIX) identisch sein.

3(β), 17(α)-Diacetoxy-pregnen-(5)-on-(20) (XI) aus (VI) nach der *Stavelly*'schen Methode.

100 mg 3(β), 17(α)-Diacetoxy-pregnen-(5)-in-(20) (VI)³) wurden nach *Stavelly*⁴) hydratisiert. Das Rohprodukt wog 100 mg und wurde aus Aceton-Hexan umkrystallisiert, wobei 70 mg Blättchen vom Smp. 192° erhalten wurden, die bei der Mischprobe mit nach der Borfluorid-Methode bereitetem Material, sowie mit unserem Diacetat (XI), keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

1) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938).*

2) *L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. 21, 1760 (1938).*

3) *L. Ruzicka, K. Hofmann, Helv. 20, 1280 (1937).*

4) *H. E. Stavelly, Am. Soc. 63, 3127 (1941).*

3(β), 17a(β)-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-
on-(17) (XV) aus (X)¹).

100 mg getrocknetes Dioxyketon (X) wurden in trockenem Benzol gelöst und über einer Säule von 3 g Aluminiumoxyd, die mit trockenem Benzol bereitet worden war, filtriert. Nachdem alle Substanz adsorbiert worden war, wurde sofort mit einem Gemisch von 1% absolutem Alkohol in absolutem Benzol eluiert, wobei 44 mg unverändertes Ausgangsmaterial (X) vom Smp. 177—178° und der spez. Drehung $[\alpha]_D^{19} = -61,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,394$ in Chloroform) erhalten wurden. Weitere Eluate mit 2% absolutem Alkohol in absolutem Benzol lieferten 48 mg Chrysenderivat (XV), das aus Aceton-Äther in Prismen vom Smp. 176—178° krystallisierte. (X) und (XV) geben bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunkterniedrigung. Die spez. Drehung von (XV) betrug: $[\alpha]_D^{18} = -105,6^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,720$ in Chloroform).

7,200 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,76 \pm 0,02^\circ$

Wurde bei der Umlagerung von (X) zu (XV) in feuchtem Benzol gearbeitet und die Substanz nach der Adsorption während einer Stunde auf der Säule belassen und mit Gemischen aus Benzol und 95-proz. Alkohol eluiert, so konnte kein Ausgangsmaterial mehr zurückerhalten werden; die Umlagerung ist dann quantitativ.

Acetat (XIX)¹). 11 mg (XV) wurden mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin bei 20° acetyliert. Das erhaltene Acetat (XIX) krystallisierte aus Äther-Pentan in feinen zu Drusen vereinigten Nadeln, die nach Umwandlung bei 160° in lange Nadeln bei 176—178° schmolzen. (XIX) und (XV) zeigen bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunkterniedrigung.

3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-
(5)-on-(17) (XIX) aus dem Acetat (XVIII).

20 mg des Acetats (XVIII) wurden wie oben beschrieben über 0,7 g Aluminiumoxyd filtriert unter Verwendung von nicht trockenen Lösungsmitteln. Mit Benzol wurde alle Substanz von der Säule abgelöst, doch konnte bei der Krystallisation kein befriedigender Schmelzpunkt erreicht werden. Daher wurden die vereinigten Benzoleluate über Nacht mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Acetat (XIX) krystallisierte nun aus Äther-Pentan in feinen, zu Drusen vereinigten Nadeln vom Smp. 176°, wobei eine Umwandlung bei ca. 160° beobachtet wurde. Das Acetat zeigte im Gemisch mit dem aus (XV) bereiteten Acetat keine Schmelzpunkterniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -91,1^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,582$ in Chloroform).

5,816 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,53 \pm 0,02^\circ$

¹) H. E. Stavelly, Am. Soc. 63, 3127 (1941).

17a(β)-Oxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(4)-dion-
(3,17) (XXI)¹⁾ aus (XV).

55 mg Diolon (XV) wurden gründlich getrocknet, in 4,5 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 1,8 cm³ trockenem Aceton und 400 mg Aluminium-tert. butylat in einem zugeschmolzenen Rohr während 8 Stunden auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde hierauf in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 5-proz. Seignettesalzlösung, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch über 1,8 g Aluminiumoxyd gereinigt. Mit Petroläther wurde ein gelbes Öl, sehr wahrscheinlich Phoron, eluiert. Mit absolutem Benzol liessen sich 10 mg eines farblosen Öls auswaschen, das aus Äther 8 mg rechteckige, flache Prismen lieferte, die bei 178—180° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +60,8^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,658$ in Chloroform).

6,578 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0,40 \pm 0,02^{\circ}$

Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit dem von *Stavelly* beobachteten¹⁾. Die Mischprobe des auf diese Weise bereiteten Diketons (XXI) mit dem aus 17(β)-Oxy-progesteron erhaltenen Chrysenderivat vom Smp. 182—184°²⁾ zeigte keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

Weitere Eluate mit Benzol-Äther-Gemischen (5%, 10%, 20% Äther) lieferten 20 mg unverändertes Ausgangsmaterial (XV), Smp. und Mischsmp. 172—176°.

3(β), 17a(α)-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-
on-(17)³⁾ aus (XI).

120 mg Diacetat (XI) wurden mit 5 cm³ 3-proz. methanolischer Kalilauge in der Siedehitze verseift. Das Dioxyketon (XIV) fiel schon nach 2 Minuten aus. Nach 15-minütiger Verseifungsdauer wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt und das Dioxyketon (XIV) nach Zugabe von etwas Wasser abgenutscht. Es wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert, wobei rechteckige Prismen erhalten wurden, die sich bei ca. 260° in derbe Sechsecke verwandelten, welche ihrerseits bei 290° in Stäbchen übergingen, die schliesslich bei 302—305° schmolzen. Den früher³⁾ 4) angegebenen Smp. von 275—277° konnten wir nie beobachten.

Acetat (XVII)³⁾ aus (XIV). 50 mg des Dioxyketons (XIV) wurden in der üblichen Weise bei Zimmertemperatur acetyliert. Das entstandene Acetat (XVII) wurde aus Chloroform-Pentan um-

¹⁾ *H. E. Stavelly*, *Am. Soc.* **63**, 3127 (1941).

²⁾ *J. von Euw*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 879 (1941).

³⁾ *L. Ruzicka*, *H. F. Meldahl*, *Helv.* **21**, 1760 (1938).

⁴⁾ *L. Ruzicka*, *K. Gützi*, *T. Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

krystallisiert, wobei es sich in Prismen ausschied, die bei 277—279° schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{19} = -100,9^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,575$ in Dioxan).

5,750 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,58 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde bei 230° Badtemperatur und 0,02 mm Druck sublimiert.

3,815 mg Subst. gaben 10,320 mg CO₂ und 3,100 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₄ (374,50)	Ber. C 73,76	H 9,15%
	Gef. „ 73,82	„ 9,09%

Dieses Acetat (XVII) zeigte mit dem bei der Synthese von 3(β),17(β)-Dioxy-pregnen-(5)-on-(20)¹) erhaltenen Nebenprodukt vom Smp. 276—278° bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung dieses Nebenproduktes wurde von uns zu $[\alpha]_D^{19} = -105,5^\circ \pm 6^\circ$ ($c = 0,322$ in Dioxan) gefunden.

3,218 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,34 \pm 0,02^\circ$

3(β), 20(β)-Diacetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnan (XIIa)²)
aus (X).

100 mg Dioxyketon (X) wurden in Eisessig gelöst und mit einem vorhydrierten, aus 25 mg Platin(IV)-oxyd bereiteten Katalysator in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme der für zwei Doppelbindungen berechneten Gasmenge stand die Hydrierung still. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand, der nur noch Spuren von Eisessig enthielt, wurde direkt in der üblichen Weise über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Das erhaltene rohe Acetatgemisch wurde hierauf über eine in Pentan bereitete Säule von 3,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert; die Eluate betrugten 10 cm³. Mit Benzol-Pentan (1 : 4 bis 1 : 1) wurde die Hauptmenge von der Säule gelöst. Diese Fraktionen enthielten das gesuchte Allo-pregnan-triol-diacetat (XIIa), das aus Äther-Hexan in den charakteristischen Blättchen vom Smp. 202—204° krystallisierte. Die Mischprobe mit dem authentischen Material zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = -7,9^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,761$ in Chloroform).

7,604 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,06 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde bei 180° Badtemperatur und 0,01 mm Druck sublimiert.

3,943 mg Subst. gaben 10,330 mg CO₂ und 3,390 mg H₂O

C ₂₅ H ₄₀ O ₅ (420,57)	Ber. C 71,39	H 9,59%
	Gef. „ 71,50	„ 9,62%

Die Ausbeute betrug 45 mg, wovon 30 mg in analysenreiner Form vorlagen. Es wurden noch geringe Mengen Nebenprodukte erhalten,

¹) P. Hegner, T. Reichstein, Helv. **24**, 840, 841 (1941).

²) D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **23**, 1490 (1940).

die jedoch nicht weiter untersucht wurden. Das mit (XIIa) in 20-Stellung isomere Diacetat vom Smp. 135⁰¹) wurde nicht aufgefunden.

*Acetylierungsversuch unter Verwendung des
Borfluorid-Äther-Komplexes.*

3(β), 17a(β)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androsten-(5)-on-(17) (XXIV) aus (X).

55 mg Diolon (X) wurden in 4 cm³ Eisessig gelöst und zu dieser Lösung 30 mg Quecksilber(II)-oxyd, 0,3 cm³ Acetanhydrid und 0,03 cm³ Borfluorid-Äther-Komplex gegeben. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf es im Vakuum zur Trockne gedampft wurde. Dabei wird ein dunkelblaugrüner Rückstand erhalten, der seine Farbe nach Zugabe von Wasser verliert. Der Rückstand wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung dreimal mit Wasser, je einmal mit 2-n. Salzsäure und 2-n. Sodaauslösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum eingedampft. Der krystallinische Rückstand wurde aus Aceton umkrystallisiert, wobei direkt das reine Diacetat (XXIV) in Form schön ausgebildeter Prismen vom Smp. 238—240⁰ erhalten wurde. Die Substanz zeigte, in wenig Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{22} = -68,4^0 \pm 3^0$ ($c = 0,717$ in Dioxan).

7,168 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -0,49 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde bei 100⁰ im Hochvakuum getrocknet.

3,667 mg Subst. gaben 9,697 mg CO₂ und 2,870 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅ (416,54)	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,17	„ 8,76%

Die Ausbeute an (XXIV) war nahezu quantitativ.

Diacetat (XXIV) aus (XV).

30 mg Dioxyketon (XV) wurden gut getrocknet, in 4 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,3 cm³ Acetanhydrid und 0,03 cm³ Borfluorid-Äther-Komplex vermischt. Die Mischung wurde wiederum 16 Stunden sich selbst überlassen und dann wie oben aufgearbeitet. Krystallisation des Rohacetates aus Aceton gab Nadeln, die bei 231—234⁰ schmolzen und bei der Mischprobe mit dem aus (X) bereiteten Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Zur Bestimmung der Ausbeute wurde das gesamte Material chromatographiert. Das Diacetat liess sich mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:4 und 1:2) von der Säule ablösen. Nach Krystallisation aus Aceton wurden 25 mg Prismen vom Smp. 238—240⁰ erhalten; Ausbeute 70%. Die

¹⁾ H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein, Helv. 23, 170 (1940).

spez. Drehung dieses Präparates betrug: $[\alpha]_D^{17} = -63,7^0 \pm 3^0$ ($c = 0,739$ in Dioxan).

7,388 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0,47 \pm 0,02^0$

3(β), 17a(β)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstanon-(17) (XXVII) aus (XXIV).

20 mg Diacetat (XXIV) wurden in 2 cm³ Eisessig mit 10 mg Platin(IV)-oxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Gasaufnahme beendet war. Darauf wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rückstand in 0,25 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,25 cm³ 2-proz. Chromsäure-Eisessiglösung (= 5 mg CrO₃) versetzt und das Gemisch über Nacht sich selbst überlassen. Die Aufarbeitung gab nach Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan 15 mg Nadeln vom Smp. 221—222⁰. Die Mischprobe mit dem „Diacetat IXa“ von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein*¹⁾ zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -6,1^0 \pm 3^0$ ($c = 0,654$ in Aceton).

6,540 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -0,04 \pm 0,02^0$

Diacetoxyketon (XXVII) aus (XXV).

10 mg 3(β)-Acetoxy-17(α)-oxy-allo-pregnanon-(20) (XXV)²⁾ wurden in 1 cm³ Eisessig gelöst und unter Zugabe von 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,02 cm³ Borfluorid-Äther-Komplex über Nacht acetyliert. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Produkt wurde über 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Pentan (1:1) und Benzol wurde die Hauptmenge eluiert. Krystallisation aus Äther-Pentan lieferte Nadeln vom Smp. 220—222⁰. Die Mischprobe mit dem aus (XXIV) bereiteten Präparat, sowie mit authentischem „Diacetat IXa“¹⁾ zeigten keine Schmelzpunktserniedrigung.

3(β)-Acetoxy-17a(β)-oxy-17a-methyl-D-homo-androstanon-(17) (XXVIII) aus (XXV).

15 mg (XXV) wurden in 1 cm³ feuchtem Benzol gelöst und nach Zugabe von 4 cm³ Pentan über 0,5 g Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat hinterliess keinen Eindampfrückstand. Die Säule wurde 3 Stunden stehen gelassen, wonach mit Benzol-Pentan-Gemischen (1:3, 1:2 und 1:1) ausgewaschen wurde. Dabei wurde sämtliches Material von der Säule abgelöst. Die Filtrate wurden nach entsprechender Kontrolle vereinigt und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es schieden sich rechteckige Prismen vom Smp. 159—160⁰ ab, die eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{15} = -34,8^0 \pm 4^0$ ($c = 0,518$ in Dioxan) zeigten.

5,179 mg Substanz zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -0,18 \pm 0,02^0$

¹⁾ L. *Ruzicka*, K. *Gätzi*, T. *Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

²⁾ C. W. *Shoppee*, D. A. *Prins*, *Helv.* **26**, 185 (1942).

Die Substanz zeigte bei der Mischprobe mit dem „Diacetat XIa“ von *Ruzicka, Gätzi* und *Reichstein*¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde bei 0,005 mm Druck und 140—150° Blocktemperatur während 2 Stunden sublimiert. Die Substanz wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Schiffchen im Vakuum bei 160° kurz geschmolzen.

3,589 mg Subst. gaben 9,618 mg CO₂ und 3,096 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. C 73,37	H 9,64%
	Gef. „ 73,13	„ 9,65% ²⁾

Quantitative Verseifung von (XXVIII). 6,488 mg Substanz verbrauchten 0,41 cm³ 0,04-n. NaOH³⁾.

C ₂₃ H ₃₆ O ₄ (376,52)	Ber. -COCH ₃	11,44%
C ₂₃ H ₃₆ O ₄ · ½ H ₂ O (385,53)	Ber. „	11,16%
	Gef. „	10,9%

Die wässrige Lösung wurde vom abgeschiedenen Verseifungsprodukt abfiltriert und dieses aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden bei 200° schmelzende Prismen des Dioxyketons (XXIX) erhalten (Umwandlung in feine Nadeln bei ca. 180—190°), die im Gemisch mit dem „Dioxyketon Xa“⁴⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten⁵⁾.

Versuch zur Acetylierung von (XXVIII) mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20°. 18 mg Acetat (XXVIII) wurden über Nacht mit Acetanhydrid-Pyridin stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen. Es tritt unter den benützten Bedingungen also keine Veresterung der Hydroxylgruppe an C_{17a} ein.

Acetylierung von (XXIX) mit Acetanhydrid in Pyridin bei 95°. 18 mg Dioxyketon (XXIX) wurden mit 0,1 cm³ Acetanhydrid und 0,2 cm³ Pyridin vermischt und während 5 Stunden auf 95° erwärmt. Hierauf wurde das Gemisch der üblichen Aufarbeitung unterworfen, wobei 16 mg Neutralprodukt erhalten wurden. Dieses wurde zur Entfernung von farbigen Verunreinigungen über Aluminiumoxyd filtriert. Das auf diese Weise erhaltene farblose Material (13 mg) wurde aus Äther-Pentan krystallisiert, wobei rechteckige Prismen vom Smp. 159—160° anfielen, die mit (XXVIII) bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Auch unter diesen Bedingungen wird also die Hydroxylgruppe an C_{17a} nicht verestert.

¹⁾ *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

²⁾ Eine bei 160° rasch sublimierte Probe gab: C 71,89, H 8,35%. Eine weitere, bei 170° destillierte Probe gab ein noch unbefriedigenderes Resultat: C 74,45, H 9,63%.

³⁾ Vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 979 (1940).

⁴⁾ *L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein*, *Helv.* **22**, 626 (1939).

⁵⁾ Der mit 206° angegebene Schmelzpunkt dieses Präparates wurde neu bestimmt und zu 200—202° gefunden.

Diacetat (XXVII) aus (XXVIII).

18 mg Monoacetat (XXVIII) wurden unter Zusatz von Borfluorid über Nacht acetyliert. Nach Neutralwaschen des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand aus Aceton-Hexan umkrystallisiert, wobei Nadeln vom Smp. 220—222° erhalten wurden; Ausbeute 13 mg. Das Präparat zeigte im Gemisch mit aus (XXIV) bereitetem, sowie mit authentischem¹⁾ 3(β),17a(α)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17) (XXVII) keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = -7,5^0 \pm 4^0$ (c = 0,530 in Aceton).

5,295 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{15} = -0,04 \pm 0,02^0$

3(β),17a(α)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17) (XXIII) aus (XIV).

35 mg Dioxyketon (XIV), 4 cm³ Eisessig, 0,3 cm³ Acetanhydrid und 0,03 cm³ Borfluorid-Äther-Komplex wurden vermischt, über Nacht stehen gelassen, und wie oben aufgearbeitet. Das rohe Acetatsgemisch wurde chromatographisch getrennt. Dabei liessen sich mit Benzol-Pentan 1 : 1 15 mg Öl eluieren, woraus durch Krystallisation aus Acetan-Pentan das Diacetat (XXIII) in Form von Blättchen (4 mg) gewonnen wurde. Diese wandelten sich bei ca. 240° in Rauten um und schmolzen gegen 248°. Beim Wiedererstarren der Schmelze krystallisierten charakteristische Rauten aus. Im Gemisch mit (XXIV) zeigte das Diacetat (XXIII) eine Schmelzpunktserniedrigung von rund 20°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -32,8^0 \pm 4^0$ (c = 0,580 in Chloroform).

5,800 mg Subst. zu 0,9994 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = -0,19 \pm 0,02^0$

Zur Analyse wurde bei 210° Blocktemperatur und 0,03 mm Druck sublimiert.

3,897 mg Subst. gaben 10,320 mg CO₂ und 3,010 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅ (416,54)	Ber. C 72,08	H 8,71%
	Gef. „ 72,27	„ 8,64%

Die Ausbeute betrug 37%. Bei einem zweiten Ansatz, wobei Quecksilber(II)-oxyd zugegeben und 4 Tage stehen gelassen wurde, betrug sie 42%; Smp. 250—251° nach Umwandlung.

3(β),17a(α)-Diacetoxy-17a-methyl-D-homo-androstan-on-(17) (XXVI) aus (XXIII).

26 mg Diacetat (XXIII) wurden in Eisessig gelöst und mit 25 mg Platin(IV)-oxyd in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Gasaufnahme beendet war. Die aufgenommene Wasserstoffmenge entsprach der für 1 Mol berechneten. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum zur Trockne gedampft, der Rück-

¹⁾ L. Ruzicka, K. Gützi, T. Reichstein, Helv. 22, 626 (1939).

stand in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und wiederum eingedampft. Krystallisation aus Äther-Pentan gab sechseckige Plättchen vom Smp. 232—235°, wobei gegen 228° eine Umwandlung in grosse Platten beobachtet wurde. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = 0^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,472$ in Aceton).

4,719 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = 0,00 \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,03 mm Druck und 210° Blocktemperatur sublimiert.

3,687 mg Subst. gaben 9,692 mg CO₂ und 3,059 mg H₂O

C₂₅H₃₈O₅ (418,55) Ber. C 71,73 H 9,15%

Gef. „ 71,74 „ 9,27%

Oxydation von (XXVIII) mit Chromsäure.

50 mg (XXVIII) wurden in 1,35 cm³ Eisessig gelöst und mit 1,35 cm³ einer 2-proz. Chromsäure-Eisessiglösung (= 27 mg CrO₃) versetzt. Das Gemisch stand 16 Stunden bei 10°. Die Aufarbeitung ergab 45 mg unverändertes Ausgangsmaterial (XXVIII) und 5 mg saure Produkte.

Das zurückerhaltene Ausgangsmaterial wurde nochmals oxydiert, jedoch nun während 3 Stunden bei 35°. Es wurden aus diesem Ansatz 25 mg unverändertes Monoacetat (XXVIII) und 15 mg saure Anteile erhalten. Die Säuren aus beiden Ansätzen wurden vereinigt und, da sie nicht krystallisierten, mit Diazomethan verestert. Das Estergemisch wurde darauf chromatographiert. Nur aus den mit Benzol-Pentan-Gemischen (1 : 1) sowie mit Benzol eluierten Anteilen wurden Krystalle erhalten. Sie wurden mit Pentan gewaschen, vereinigt und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Das so erhaltene Krystallgemisch (Drusen und Prismen, ca. 3 mg) wurde mechanisch getrennt. Die Prismen zeigten den Smp. 102—103° und gaben bei der Mischprobe mit dem „Ketosäure-methylester XVb“¹⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung. Sie stellen somit den Ester des Acetats (XXXI) dar.

Die Nadeldrusen (Smp. ca. 90°) reichten zur weiteren Reinigung nicht aus. Möglicherweise stellen sie den Dimethylester der 3(β)-Acetoxy-ätio-allo-biliansäure²⁾ dar.

Vergleich der Verseifbarkeit der Diacetate (XXIII) und (XXIV).

4 bis 8 mg Substanz wurden jeweils in 2 cm³ Methanol heiss gelöst, die Lösung rasch abgekühlt und 2,5 cm³ einer ca. 0,09-n.

¹⁾ L. Ruzicka, K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).

²⁾ Der 3(β)-Acetoxy-ätio-allo-biliansäure-dimethylester ist nicht bekannt. Marker und Mitarbeiter [Am. Soc. **63**, 763 (1941)] beschrieben die freie 3(β)-Oxy-ätio-allo-biliansäure, die sie aus Tigogenin bereiteten.

methanolischen Kaliumhydroxyd-Lösung zugegeben. Die Ansätze wurden in einem Thermostaten auf 70° erwärmt und nach den in der Tabelle angeführten Zeiten rasch gekühlt und mit 0,02-n. Schwefelsäure titriert, wobei Phenolphthalein als Indikator verwendet wurde.

Einwage mg	Zeit Stunden	Verbrauch cm ³ 0,02-n. H ₂ SO ₄	Differenz cm ³	Äquivalente gefunden
Diacetat (XXIII)				
—	—	8,24	—	—
		(Mittel aus 3)		
2,44	1,5	7,98	0,26	0,90
6,15	3	7,14	1,10	1,51
4,93	5	7,14	1,10	1,86
Diacetat (XXIV)				
—	1	8,35	—	—
7,52	0,5	7,75	0,60	0,67
8,53	1,5	7,30	1,05	0,98
8,55	3	7,04	1,31	1,27
7,30	6	6,88	1,47	1,67

Zur Kontrolle wurden die wässrigen Rückstände der partiell verseiften Gemische nach Entfernung des Methanols im Vakuum mit Äther extrahiert, die Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Rückstände wurden mit 2-proz. methanolischer Kalilauge in der Siedehitze vollständig verseift und die nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Dioxyketone bei Zimmertemperatur mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Auf diese Weise wurde aus dem Diacetat (XXIII) das Acetat (XVII) und aus dem Diacetat (XXIV) das Acetat (XIX) erhalten; Smp. 273—277° bzw. 177—180°.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität, Basel.